

Echo contrast agent for oral use

Patent number: DE4428589
Publication date: 1996-02-15
Inventor: BELLER KLAUS-DIETER DR (DE); LINDER RUDOLF DR (DE)
Applicant: BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB (DE)
Classification:
- **international:** A61K49/00; C07C31/26; C08L1/26
- **european:** C08L1/28
Application number: DE19944428589 19940812
Priority number(s): DE19944428589 19940812

Abstract of DE4428589

An echo contrast agent to be taken orally contains water insoluble ethylcellulose and thickeners. The thickeners are pref. pectins, alginates, substd. methyl celluloses and/or xanthan. The agent can also contain osmotically effective auxiliaries, task improvers and/or poloxamers of av. mol.wt. 2750-380. The echo contrast agent can be taken orally and used as an echo contrast agent for imaging e.g. the intestines. The agent gives sufficient contrast without causing shadows which make diagnoses difficult.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 28 589 A 1**

⑥ Int. Cl.⁶:
A 61 K 49/00
C 07 C 31/26
C 08 L 1/26

⑲ Aktenzeichen: P 44 28 589.2
⑳ Anmeldetag: 12. 8. 94
㉓ Offenlegungstag: 15. 2. 96

DE 44 28 589 A 1

⑦ Anmelder:
Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH,
78467 Konstanz, DE

⑧ Erfinder:
Beller, Klaus-Dieter, Dr., 78465 Konstanz, DE; Linder,
Rudolf, Dr., 78464 Konstanz, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤ Orales Echokontrastmittel

⑤ Es wird ein oral einzunehmendes wäßriges Echokontrastmittel vorgeschlagen, das durch den Gehalt an wasserunlöslicher Ethylcellulose und Verdickersubstanzen gekennzeichnet ist. Aufgrund seiner günstigen Kontrastgebungseigenschaften ermöglicht es auch die Diagnose in tieferliegenden Schichten des Körpers.

DE 44 28 589 A 1

Die Erfindung betrifft oral einzunehmende Echokon-
trastmittel.

Stand der Technik

Ein orales Echokontrastmittel sollte möglichst unto-
xisch sein, sollte die Darmperistaltik nicht beeinflussen
und sollte nicht resorbiert werden. Die Därme sollten
durch das orale Echokontrastmittel gedehnt werden
und dabei möglichst homogen ausgefüllt werden. Be-
sonders wesentlich ist, daß ein oral es Echokontrastmit-
tel keine die Diagnose erschwerende Schallschatten
verursachen sollte.

Seit langer Zeit werden trinkbare Flüssigkeiten wie
Wasser, Fruchtsäfte und Milch als orale Echokontrast-
mittel eingesetzt. Die Ergebnisse sind unbefriedigend.
Zudem muß dem Patienten zugemutet werden, inner-
halb relativ kurzer Zeit ein bis zwei Liter dieser Flüssig-
keiten einzunehmen. Es hat daher nicht an Vorschlägen
für vorteilhaftere orale Echokontrastmittel gefehlt.

In der DE-A-32 46 386 werden Emulsionen von teil-
weise miteinander mischbaren Flüssigkeiten oder Pha-
sen vorgeschlagen.

Die EP-A-0458745 offenbart in wäßrigen Systemen
suspendierbare Mikrokapseln oder -ballone.

Aus der EP-A-0502814 sind Zubereitungen bekannt,
bei denen ultraschallreflektierende Partikel in einer
wasserunlöslichen Trägerphase suspendiert sind.

Nach der EP-A-0500023 erhält man ein orales Echo-
kontrastmittel, indem man mikronisierte Partikel in ei-
nem Hydrokolloid suspendiert. Insbesondere wird eine
Suspension von Kaolin in einer Pektinlösung vorge-
schlagen.

In der WO-A-91/18612 werden wäßrige Lösungen
von biokompatiblen Polymeren, die von einer Silikon-
komponente überzogen sind, beschrieben. Diese Zube-
reitungen enthalten fakultativ ein Entgasungsmittel.

Nach der WO-OS-92/17514 eignen sich homogene
wäßrige Suspensionen von "microspheres" geringer
Dichte als orales Echokontrastmittel.

Nachteilig an diesen oralen Echokontrastmitteln nach
dem Stand der Technik ist das Auftreten von Schall-
schatten, was eine Diagnose von tiefer liegenden
Schichten erschwert oder gar unmöglich macht.

Beschreibung der Erfindung

Überraschend wurde nun festgestellt, daß wäßrige
Zubereitungen, die wasserunlösliche Ethylcellulosen
und Verdickersubstanzen enthalten, eine ausreichende
Kontrastanhebung ergeben, ohne daß das Auftreten
von Schallschatten festgestellt werden konnte.

Gegenstand der Erfindung sind daher oral einzuneh-
mende wäßrige Echokontrastmittel enthaltend wasser-
unlösliche Ethylcellulosen und Verdickersubstanzen.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Patentan-
sprüchen.

In den erfindungsgemäßen Zubereitungen sind 0,2 bis
15% (Gewicht/Volumen, G/V), vorzugsweise 0,3 bis 5%
(G/V) wasserunlösliche Ethylcellulose enthalten. Die
Teilchengröße der wasserunlöslichen Ethylcellulose be-
wegt sich zwischen 5 und 500 µm, vorzugsweise zwi-
schen 10 und 150 µm.

Als Verdickersubstanzen kommen beispielsweise
Pektine, Alginat, substituierte Methylcellulosen und
Xanthan in Frage. Diese Verdickersubstanzen werden
in einer Menge von 0,1 bis 15% (G/V), vorzugsweise 0,1
bis 4% (G/V) eingesetzt.

Weiterhin können in den erfindungsgemäßen Zube-
reitungen übliche osmotisch wirksame Hilfsstoffe, übli-
che Geschmacksverbesserer einschließlich Süßstoffe
sowie Poloxamere mit einem mittleren Molekularge-
wicht von 2750 bis 3800 enthalten sein. Als osmotisch
wirksame Stoffe sind insbesondere Zucker und Zucker-
alkohole, wie z. B. Sorbit, Mannit und Lactose zu verste-
hen. Diese werden in einer Menge von 0,2 bis 10%
(G/V), vorzugsweise 0,5 bis 2% (G/V) zugesetzt.

Poloxamere werden in einer Menge von 0,2 bis 2%
(G/V) verwendet.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können her-
gestellt werden, indem die wasserunlösliche Ethylcellu-
lose in Wasser, das gegebenenfalls bereits die Hilfsstoffe
enthält, suspendiert wird und anschließend die Verdik-
kersubstanz eingebracht wird. Nach dem Quellen der
Verdickersubstanz wird durch Zugabe von Wasser die
Endkonzentration eingestellt.

Herstellungsbeispiele

1) In 80 ml Wasser werden 1,50 g Mannit, 0,02 g
Saccharin-Natrium, 0,1 g Cyclamat-Natrium und
0,08 g Karamel-Aroma gelöst. In dieser Lösung
werden 1,6 g wasserunlösliche Ethylcellulose (Teil-
chengröße < 0,1 mm) suspendiert. Dann werden
0,25 g Xanthan eingebracht. Nach abgeschlossener
Quellung des Xanthan wird mit Wasser auf 100 ml
aufgefüllt.

2) In analoger Weise wie in Beispiel 1 werden
100 ml Suspension aus folgenden Bestandteilen
hergestellt:

Ethylcellulose (< 0,05 mm)	2,00 g
Mannit	1,00 g
Xanthan	0,30 g
Cyclamat-Na	0,10 g
Saccharin-Na	0,01 g
Wasser	auf 100 ml

Mit den Zubereitungen nach den Herstellungsbei-
spielen wurde die Kontrastwirkung an einem Phantom
und freiwilligen Probanden untersucht. Es zeigte sich
eine sehr günstige Kontrastanhebung, ohne daß Schall-
schatten auftraten. Besonders bemerkenswert ist die be-
obachtete Demarkierung der Darmmukosa. In allen
Fällen war ein Volumen von weniger als 10 ml/kg Kör-
pergewicht für eine Diagnose ausreichend. Erstaunli-
cherweise wird die Bildgebung durch die Frequenz des
Ultraschallkopfs nur wenig beeinflusst, so daß alle übli-
chen Frequenzen von 2,0 bis 7,5 MHz verwendbar sind.

Patentansprüche

1. Oral einzunehmendes wäßriges Echokontrast-
mittel enthaltend wasserunlösliche Ethylcellulosen
und Verdickersubstanzen.
2. Echokontrastmittel nach Anspruch 1, dadurch
gekennzeichnet, daß als Verdickersubstanzen Pek-
tine, Alginat, substituierte Methylcellulosen und/
oder Xanthan enthalten sind.
3. Echokontrastmittel nach Anspruch 1, dadurch

gekennzeichnet, daß 0,2 bis 15% (G/V) wasserunlösliche Ethylcellulose und 0,1 bis 15% (G/V) Verdickersubstanzen enthalten sind.

4. Echokontrastmittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß 0,3 bis 5% (G/V) wasserunlösliche Ethylcellulose und 0,1 bis 4% (G/V) Verdickersubstanzen enthalten sind. 5

5. Echokontrastmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchengröße der wasserunlöslichen Ethylcellulose 5 bis 500 µm beträgt. 10

6. Echokontrastmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß osmotisch wirksame Hilfsstoffe, Geschmacksverbesserer und/oder Poloxamere mit einem mittleren Molekulargewicht von 2750 bis 3800 enthalten sind. 15

7. Echokontrastmittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß als osmotisch wirksame Hilfsstoffe Zucker und/oder Zuckeralkohole in einer Menge von 0,2 bis 10% (G/V) enthalten sind.

8. Echokontrastmittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß Poloxamere in einer Menge von 0,2 bis 2% (G/V) enthalten sind. 20

25

30

35

40

45

50

55


60

65

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Echo contrast agent for oral use

Veröffentlichungsnr. (Sek.) DE4428589
Veröffentlichungsdatum : 1996-02-15
Erfinder : BELLER KLAUS-DIETER DR (DE); LINDER RUDOLF DR (DE)
Anmelder : BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB (DE)
Veröffentlichungsnummer :  DE4428589
Aktenzeichen:
(EPIDOS-INPADOC-normiert) DE19944428589 19940812
Prioritätsaktenzeichen:
(EPIDOS-INPADOC-normiert) DE19944428589 19940812
Klassifikationssymbol (IPC) : A61K49/00; C07C31/26; C08L1/26
Klassifikationssymbol (EC) : C08L1/28
Korrespondierende Patentschriften

Bibliographische Daten

An echo contrast agent to be taken orally contains water insoluble ethylcellulose and thickeners The thickeners are pref. pectins, alginates, substd. methyl celluloses and/or xanthan. The agent can also contain osmotically effective auxiliaries, task improvers and/or poloxamers of av. mol.wt. 2750-380 The echo contrast agent can be taken orally and used as an echo contrast agent for imaging e.g. the intestines. The agent gives sufficient contrast without causing shadows which make diagnoses difficult.

Daten aus der **esp@cenet** Datenbank - - I2

THIS PAGE BLANK (USPTO)